

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-095964

(43)Date of publication of application : 03.04.2003

(51)Int.Cl.

A61K 35/78
A23L 1/30
A61K 31/353
A61K 31/765
A61P 25/18

BEST AVAILABLE COPY

(21)Application number : 2001-288170

(71)Applicant : TOYO SHINYAKU:KK

(22)Date of filing : 21.09.2001

(72)Inventor : TAKAGAKI KINYA
MARUYAMA SHINJIRO

(54) ANTI-STRESS MEDICINE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new anti-stress medicine and a new health food.

SOLUTION: A pine bark extract is used as an anti-stress medicine. Preferably, the pine bark extract containing ≥ 20 wt.% of OPC (oligomeric proanthocyanidin) and ≥ 5 wt.% of catechins is used as the anti-stress medicine. The health food containing the pine bark extract is useful as an anti-stress food.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 08.10.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-95964

(P2003-95964A)

(43)公開日 平成15年4月3日(2003.4.3)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト ⁷ (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	B 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/353		A 6 1 K 31/353	4 C 0 8 8
31/765		31/765	
A 6 1 P 25/18		A 6 1 P 25/18	
審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 5 頁)			

(21)出願番号 特願2001-288170(P2001-288170)

(22)出願日 平成13年9月21日(2001.9.21)

(71)出願人 398028503

株式会社東洋新薬

福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27
号 九劬リクルート博多ビル6階

(72)発明者 高垣 欣也

福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27
号 株式会社東洋新薬内

(72)発明者 丸山 真二郎

福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27
号 株式会社東洋新薬内

(74)代理人 100104673

弁理士 南條 博道

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗ストレス剤

(57)【要約】

【課題】 新規な抗ストレス剤および健康食品を提供すること。

【解決手段】 松樹皮抽出物を抗ストレス剤として使用する。好ましくは、OPCを20重量%以上かつカテキン類を5重量%以上含有する松樹皮抽出物を抗ストレス剤として使用する。この松樹皮抽出物を含有する健康食品は、抗ストレス性食品として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 松樹皮抽出物を含有することを特徴とする抗ストレス剤。

【請求項2】 前記松樹皮抽出物が、OPC (oligomeric proanthocyanidin) を20重量%以上含有することを特徴とする、請求項1に記載の抗ストレス剤。

【請求項3】 前記松樹皮抽出物が、さらにカテキン (catechin) 類を5重量%以上含有することを特徴とする、請求項1または2に記載の抗ストレス剤。

【請求項4】 請求項1から3のいずれかの項に記載の抗ストレス剤を含有する、健康食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、松樹皮抽出物を含有することを特徴とする抗ストレス剤およびそれを含有する健康食品に関する。

【0002】

【従来の技術】現代社会はストレス社会であり、ストレスを溜めると、免疫力の低下、肥満、脱毛などを引き起こす。またアトピー性皮膚炎、喘息、慢性肝炎、狭心症、糖尿病においても、ストレスの原因が1つとなり得るといわれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記状況に鑑みてなされたものであり、本発明の目的は、新規の抗ストレス剤およびそれを含有する健康食品を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ストレスを軽減する天然素材の探索を行った結果、松樹皮抽出物がストレスを軽減させることを見出して、本発明の完成に至った。

【0005】本発明は、松樹皮抽出物を含有することを特徴とする抗ストレス剤を提供する。上記課題は、本発明により解決される。

【0006】好ましい実施の態様においては、前記松樹皮抽出物が、OPC (oligomeric proanthocyanidin) を20重量%以上含有する。

【0007】別の好ましい実施態様では、本発明の抗ストレス剤は、前記松樹皮抽出物が、さらにカテキン (catechin) 類を5重量%以上含有する。

【0008】また、本発明は、上記抗ストレス剤を含有する、健康食品を提供する。この健康食品を日常摂取することにより、日々のストレスを軽減できる。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明の抗ストレス剤について説明する。なお、以下に説明する構成は、本発明を限定するものでなく、本発明の趣旨の範囲内で種々改変することができることは当業者に明かである。

【0010】本発明の抗ストレス剤は、松樹皮抽出物を

含有することを特徴とする。松樹皮抽出物としては、フランス海岸松 (Pinus Martima)、カラマツ、クロマツ、アカマツ、ヒメコマツ、ゴヨウマツ、チョウセンマツ、ハイマツ、リュウキュウマツ、ウツクシマツ、ダイオウマツ、シロマツ、カナダのケベック地方のアネダ等の樹皮抽出物が好ましく用いられる。中でも、フランス海岸松 (Pinus Martima) の樹皮抽出物が好ましく用いられる。

【0011】フランス海岸松は、南仏の大西洋沿岸の一部に生育している海洋性松をいう。このフランス海岸松の樹皮は、プロアントシアニジン (proanthocyanidin)、有機酸並びにその他の生理活性成分等を含有し、主要成分であるフラボノイド類のプロアントシアニジンに、活性酸素を除去する強い抗酸化作用があることが知られている。

【0012】松樹皮抽出物は、上記松の樹皮を水または有機溶媒で抽出して得られる。水を用いる場合には温水、熱水が用いられる。抽出に用いる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、ブタン、アセトン、ヘキサン、シクロヘキサン、プロピレングリコール、含水エタノール、含水プロピレングリコール、エチルメチルケトン、グリセリン、酢酸メチル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、食用油脂、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 2-トリクロロエテン等の食品あるいは薬剤の製造に許容される有機溶媒が好ましく用いられる。これらの水、有機溶媒は単独で用いてもよいし、組合わせて用いてもよい。特に、熱水、含水エタノール、含水プロピレングリコール等が好ましく用いられる。

【0013】松樹皮からの抽出方法は特に制限はないが、例えば、加温抽出法、超臨界流体抽出法などが用いられる。

【0014】超臨界流体抽出法とは、物質の気液の臨界点 (臨界温度、臨界圧力) を超えた状態の流体である超臨界流体を用いて抽出を行う方法である。超臨界流体としては、二酸化炭素、エチレン、プロパン、亜酸化窒素 (笑気ガス) 等が用いられるが、二酸化炭素が好ましく用いられる。

【0015】超臨界流体抽出法では、目的成分を超臨界流体によって抽出する抽出工程と、目的成分と超臨界流体を分離する分離工程とを行う。分離工程では、圧力変化による抽出分離、温度変化による抽出分離、吸着剤・吸収剤を用いた抽出分離のいずれを行ってもよい。

【0016】また、エントレーナー添加法による超臨界流体抽出を行ってもよい。この方法は、抽出流体に、例えば、エタノール、プロパノール、n-ヘキサン、アセトン、トルエンその他の脂肪族低級アルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ケトン類を2~20 W/V%程度添加し、この流体で超臨界流体抽出を行う

ことによって、OPC、カテキン類などの目的とする抽出物の抽出溶媒に対する溶解度を飛躍的に上昇させる、あるいは分離の選択性を増強させる方法であり、効率的な松樹皮抽出物を得る方法である。

【0017】超臨界流体抽出法は、比較的低い温度で操作できるため、高温で変質・分解する物質にも適用できるという利点、抽出流体が残留しないという利点、溶媒の循環利用が可能であり、脱溶媒工程などが省略でき、工程がシンプルになるという利点がある。

【0018】また、松樹皮の抽出は、液体二酸化炭素回分法、液体二酸化炭素還流法、超臨界二酸化炭素還流法等により行ってもよい。

【0019】また、松樹皮の抽出は、複数の抽出方法を組み合わせてもよい。複数の抽出方法を組み合わせることにより、種々の組成の松樹皮抽出物を得ることが可能となる。

【0020】本発明に用いられる松樹皮抽出物には、プロアントシアニジンの縮重合体、すなわち、フラバン-3-オールおよび/またはフラバン-3,4-ジオールを構成単位とする重合度が2以上の縮重合体が含まれているが、重合度の低い縮重合体が好ましく用いられる。重合度が2~30の縮重合体(2~30量体)が好ましく、重合度が2~10の縮重合体(2~10量体)がより好ましく、重合度が2~4の縮重合体(2~4量体)がさらに好ましく用いられる。

【0021】本明細書では、プロアントシアニジンの縮重合体のうち、フラバン-3-オールおよび/またはフラバン-3,4-ジオールを構成単位とする重合度が2~4の重合体を、OPC(オリゴメリック・プロアントシアニン; oligomeric proanthocyanidin) という。

【0022】OPCは、ポリフェノール的一种で、植物が作り出す強力な抗酸化物質であり、植物の葉、樹皮、果物の皮や種の部分に集中的に含まれている。具体的には、ブドウの種、松の樹皮、ピーナッツの皮、イチョウ、ニセアカシアの果実、コケモモなどに含まれている。また、西アフリカのコーラナツ、ペルーのラタニアの根、日本の緑茶にも、OPCが含まれることが知られている。OPCは、ヒトの体内では、生成することのできない物質である。

【0023】このようなOPCは、抗酸化物質であるため、ガン・心臓病・脳血管などの成人病の危険率を低下する効果、関節炎・アトピー性皮膚炎・花粉症などのアレルギー体質の改善効果等を有する。

【0024】さらにOPCは、抗酸化作用のほか、口腔内のバクテリア増殖を抑制してブラーク(歯垢)を減少させる効果、血管の弾力性を回復させる効果、血液中でのリポたんぱくが活性酸素によりダメージを受けるのを防止して、損傷した脂肪が血管の内壁に凝集し、コレステロールが付着することを防止する効果、活性酸素によって分解されたビタミンEを再生させる効果、ビタミ

ンEの増強剤としての効果等を有することが知られている。

【0025】本発明においては、OPCを20重量%以上含有する松樹皮抽出物が好ましく用いられる。好ましくは30重量%以上である。

【0026】松樹皮抽出物として、OPCを用いると、重合度の高いものを用いた場合と対比して、高い抗ストレス効果が得られる。

【0027】また、本発明の抗ストレス剤は、カテキン(catechin)類を、5重量%以上含有することが好ましい。カテキン類は、松樹皮からも抽出され、松樹皮抽出物に含まれる。すなわち、カテキン類は、OPCとともに抽出され得る。

【0028】カテキン類とは、ポリヒドロキシフラバン-3-オールの総称であり、狭義のカテキンといわれている(+)-カテキンのほか、ガロカテキン、アフゼレキ、(+)-カテキンまたはガロカテキンの3-ガロイル誘導体が、天然物から単離されている。カテキン類としては、(+)-カテキン、(-)-エピカテキン、(+)-ガロカテキン、(-)-エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、エピカテキンガレートなどが知られている。カテキン類には、発癌抑制、動脈硬化予防、脂肪代謝異常の抑制、血圧上昇の抑制、血栓予防、抗アレルギー、抗ウイルス、抗菌、虫歯予防、口臭防止、腸内細菌叢正常化効果、活性酸素やフリーラジカルの消去作用、抗酸化作用等があることが知られている。また、カテキン類には、血糖の上昇を抑制する抗糖尿病効果があることが知られている。

【0029】カテキン類は、OPCの存在下で水溶性が増すと同時に、活性化する性質がある。

【0030】本発明の抗ストレス剤は、OPCを20重量%以上含有する松樹皮抽出物にカテキン類を5重量%以上含有するように添加することが好ましい。すなわち、松樹皮抽出物のカテキン類含量が5重量%未満の場合、カテキン類含量が5重量%以上となるように添加してもよい。カテキン類を5重量%以上含有し、かつOPCを20重量%以上含有する松樹皮抽出物を用いることが最も好ましい。

【0031】本発明の抗ストレス剤に用いられる松樹皮抽出物は、具体的には、以下のような方法により調製されるが、これは例示であり、この方法に限定されない。

【0032】フランス海岸松の樹皮1kgを、塩化ナトリウムの飽和溶液3Lで、100℃にて30分間、抽出し、抽出液を得る(抽出工程)。その後、抽出液をろ過し、得られる不溶物を塩化ナトリウムの飽和溶液500mlで洗浄し、洗浄液を得る(洗浄工程)。この抽出液と洗浄液を合わせて、松樹皮の粗抽出液を得る。

【0033】次いで、この粗抽出液に酢酸エチル250mlを添加して分液し、酢酸エチル層を回収する酢酸エチル層回収工程を5回行う。なお、この酢酸エチル層回

収工程では、酢酸エチル層を、無水硫酸ナトリウム200gに直接回収する。その後、この酢酸エチル層を濾過し、濾液を元の5分の1量になるまで減圧濃縮する。濃縮された酢酸エチル層を2Lのクロロホルムに注ぎ、攪拌して得られる沈殿物を濾過により回収する。その後、この沈殿物を酢酸エチル100mlに溶解した後、再度1Lのクロロホルムに添加して沈殿させる操作を2回繰り返す洗浄工程を行う。この方法により、2~4量体のOPCを20重量%含み、かつカテキン類を5重量%以上含有する、約5gの松樹皮抽出物が得られる。

【0034】本発明の抗ストレス剤としての効果を得るには、松樹皮抽出物が1日あたり50mg~2000mg、好ましくは100mg~1000mg摂取されるように、ヒトに投与するとよい。

【0035】本発明の健康食品は前記松樹皮抽出物を食品に配合することにより得られる。例えば、本発明の健康食品は、松樹皮抽出物に賦形剤等を加えて、錠剤もしくは丸剤等の形状に成形したもの、あるいは、成形せずに、散剤の形態や、その他の形態としてもよいことは当然である。また、増量剤、結合剤、増粘剤、乳化剤、着色料、香料、食品添加物、調味料等と混合したものとしてもよい。

【0036】ハードカプセル、ソフトカプセルなどのカプセル剤、粉末状、顆粒状、茶状、ティーバック状、飴状、液体、ペースト状などの形態としたものとしてもよい。

【0037】そしてさらに、例えば、ローヤルゼリー、ビタミン、プロテイン、卵殻カルシウム等のカルシウム、キトサン、レシチン、クロレラ末、アシタバ末、モロヘイヤ末などの栄養成分を添加することもできる。ステビア末、抹茶パウダー、レモンパウダー、はちみつ、還元麦芽糖、乳糖、糖液や調味料等を加えて味を整えてもよい。

【0038】そして、本実施形態に係る抗ストレス剤およびそれを含有する健康食品は、その形状または好みに*

$$\text{ストレス抑制率(\%)} = \frac{\text{対照群の潰瘍係数} - \text{試験例群の潰瘍係数}}{\text{対照群の潰瘍係数}} \times 100$$

【0044】結果を図1および図2に示す。

【0045】この結果は、松樹皮抽出物を0.1g/kg・体重（試験区1）、および0.5g/kg・体重（試験区2）投与した群は、それぞれ、38%および45%ストレスが抑制されていることを示している。松樹皮抽出物が水浸拘束によるストレスによる胃潰瘍を予防し、抗ストレス剤として有効であることを示す。

【0046】

【発明の効果】以上のように、松樹皮抽出物を摂取する

* 応じて、そのまま飲食しても良いし、あるいは水、お湯、牛乳などに溶いて飲んでも良いし、成分を浸出させたものを飲んでも良い。

【0039】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明がこの実施例により制限されないことはいうまでもない。

【0040】（実施例1）上記の方法で得られたOPCを20重量%、カテキンを5重量%含有する松樹皮抽出物を用いて本発明の抗ストレス剤の効果を、以下のようにして評価した。

【0041】6週齢のSDラット（雄）（日本チャールスリバー株式会社）を1週間、馴化させた後、各群の体重の平均値がほぼ均一となるように、対照群、試験区1、および試験区2の3群に、一群7匹ずつ割り当てた。松樹皮抽出物を水に溶解し、0.1g/kg・体重（試験区1）、および0.5g/kg・体重（試験区2）となるように、1日1回、14日間、強制経口投与した。また、対照群には、水のみを投与した。なお、松樹皮抽出物は、水に対して、試験区1では0.005g/ml、試験区2では0.025g/mlの濃度となるように溶解し、投与した。

【0042】最終日の被験物質投与後、24時間絶食した後、それぞれのラットに対し水浸拘束によるストレスを負荷した。水浸拘束は、ラットをストレスケージに入れ23±2℃に設定した水槽内で剣状突起の高さまで浸して、7時間行った。ストレス負荷終了後、動物をケージより取り出し、胃を摘出し、2%リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、腺胃部に発生している出血性の粘膜損傷の長さを測定し1匹の長さの合計（mm）を潰瘍係数とした。また、式1より、各検体のストレス抑制率（%）を算出した。

【0043】

【式1】

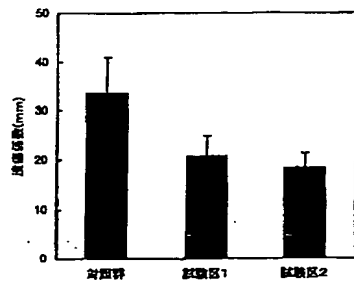
ことにより、ストレスが軽減されることが見出された。特に、OPCを20重量%以上かつカテキン類を5重量%以上含有する松樹皮抽出物を抗ストレス剤としてを用いることにより、優れた抗ストレス効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

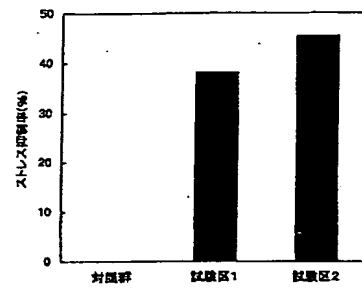
【図1】図1は潰瘍係数（各群の平均値）を示す図である。なお、図1には標準誤差も併せて示している。

【図2】図2は試験区1および2のストレス抑制率を示す図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

F ターム(参考) 4B018 LB10 MD48 MD60 ME14 MF01
 4C086 AA01 AA02 BA08 FA02 ZA18
 4C088 AB03 AC06 BA09 BA10 BA31
 BA32 CA05 CA06 CA07 MA52
 ZA18

【公報種別】 特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】 第3部門第2区分
 【発行日】 平成17年6月30日(2005.6.30)

【公開番号】 特開2003-95964(P2003-95964A)
 【公開日】 平成15年4月3日(2003.4.3)
 【出願番号】 特願2001-288170(P2001-288170)
 【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 35/78
 A 2 3 L 1/30
 A 6 1 K 31/353
 A 6 1 K 31/765
 A 6 1 P 25/18

【F I】

A 6 1 K 35/78 B
 A 2 3 L 1/30 B
 A 6 1 K 31/353
 A 6 1 K 31/765
 A 6 1 P 25/18

【手続補正書】

【提出日】 平成16年10月8日(2004.10.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0012

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0012】

松樹皮抽出物は、上記松の樹皮を水または有機溶媒で抽出して得られる。水を用いる場合には温水、熱水が用いられる。抽出に用いる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、アセトン、ヘキサン、シクロヘキサン、プロピレングリコール、含水エタノール、含水プロピレングリコール、エチルメチルケトン、グリセリン、酢酸メチル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、食用油脂、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 2-トリクロロエテン等の食品あるいは薬剤の製造に許容される有機溶媒が好ましく用いられる。これらの水、有機溶媒は単独で用いてもよいし、組合わせて用いてもよい。特に、熱水、含水エタノール、含水プロピレングリコール等が好ましく用いられる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0041

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0041】

6週齢のSDラット(雄)(日本チャールスリバー株式会社)を1週間、馴化させた後、各群の体重の平均値がほぼ均一となるように、対照群、試験区1、および試験区2の3群に、一群7匹ずつ割り当てた。松樹皮抽出物を水に溶解し、0.1g/kg・体重(試験区1)、および0.5g/kg・体重(試験区2)となるように、1日1回、14日間、強制経口投与した。また、対照群には、水のみを投与した。なお、松樹皮抽出物は、水に対して、試験区1では0.005g/ml、試験区2では0.025g/mlの濃度となるように溶解し、投与した。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.